

## A theoretical study on the base-sequence dependence of the stacking interaction in B-DNA

○Kengo Miyamoto<sup>1</sup>, Misako Aida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 広島大学大学院理学研究科化学専攻

miyamoto-k@hiroshima-u.ac.jp

### 1. 研究背景、目的

二本鎖 DNA での核酸塩基間に生じる様々な相互作用は、生体内において重要な役割を果たしている。特に塩基対間のスタッキング相互作用は、その塩基配列に大きく依存していることが知られている。生体内における酸化ストレスは DNA に対し様々な影響を与え、その中でも **8-oxoguanine (8OG)** は、近年、多くの注目を集めている<sup>[1]</sup>。**Guanine (G)** と **Cytosine (C)**、**Adenine (A)** と **Thymine (T)** は相補的な水素結合により、塩基対を形成する。活性酸素などの酸化ストレスにより、**G** の **C8** 位が酸化された **8OG** もまた、**G** と同様の水素結合パターンにより **8OG-C** 対を形成する。さらに **8OG** は **C6** 位上でのケト、エノール互変異行化を行うことで、塩基対形成の水素結合パターンが変わり、相手塩基が **C** ではなく **T** となったミスマッチ塩基対である **8OG(enol)-T** 対を形成する(**Fig.1**)。実験的に **G** を **8OG** へ変化させた場合に **point mutation** が起こる確率が高くなることから、DNA 複製過程における **G** から **A** への **point mutation** はミスマッチ塩基対である **8OG(enol)-T** 対が形成されることが原因の一つとして考えられている。ここでは、量子化学計算により、**B-DNA** における核酸塩基間に生じる様々な相互作用とその多体効果の塩基配列依存性について明らかにする。さらに、**G** を **8OG** へ変化させた場合の、それらの相互作用の変化についての塩基配列依存性について考察する。

### 2. 結果、考察

量子化学計算を用いて **B-DNA** における塩基間、塩基対間の相互作用エネルギーを得るために、**Watson-Crick** 対 (**A-T** 対、**G-C** 対) だけでなく **8OG(keto)-C** 対、**8OG(enol)-T** 対を用い、塩基対の相補性を考慮した全 36 通りの **2-step B-DNA model** (**Fig.2**) を組み立てた。また、塩基対間のスタッキング相互作用を 2 本鎖 DNA 鎖内の相互作用 ( $\Delta E_{stack}^{intra}$ ) と鎖間の相互作用 ( $\Delta E_{stack}^{inter}$ ) の二種に分割し、スタッキング相互作用の塩基配列依存性について、より詳細に考察した。**2-step B-DNA** モデルは塩基対の相補性を考慮し、

一文字表記を用いて  $X_1 \setminus X_2$  と表記した。それぞれの塩基対は、**MP2(full)/6-31G\*** で **C<sub>s</sub>** 対称性を維持したまま構造最適化し、相互作用エネルギーを得る際の一点計算には **M05-2X/6-31G\*** を用い、**BSSE** 補正は **counter poise** 法を用いた。理論計算の結果、**Watson-Crick** 対のみを用いた場合のスタッキング相互作用は塩基配列に大きく依存しており、その中でも **C/G** が最も大きなスタッキング相互作用による安定化を示すことが見出された。また、2 本鎖 DNA 鎖内の相互作用 ( $\Delta E_{stack}^{intra}$ )、鎖間の相互作用 ( $\Delta E_{stack}^{inter}$ ) においても大きな塩基配列依存性が確認でき、特に **G-C** 対のみを用いた塩基配列 (**G/G**, **C/G**, **G/C**) では、その依存性が顕著に表れた。さらに、**G** を **8OG** へ変化させた場合、つまり **G-C** 対から **8OG(keto)-C** 対、**A-T** 対から **8OG(enol)-T** 対へと変化させた場合、全ての塩基配列において、元々の塩基配列よりも大きなスタッキング相互作用における安定化が生じ、またその時の  $\Delta E_{stack}^{intra}$ 、 $\Delta E_{stack}^{inter}$  における寄与の大きさにも塩基配列依存性がある。塩基対間のスタッキング相互作用において  $\Delta E_{stack}^{intra}$  と  $\Delta E_{stack}^{inter}$  の寄与が塩基配列によって大きく異なることを見出した。

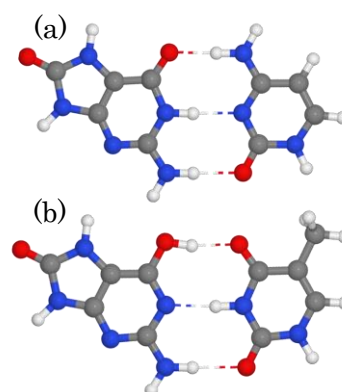


Fig.1 (a) 8OG(keto)-C 対  
(b) 8OG(enol)-T 対

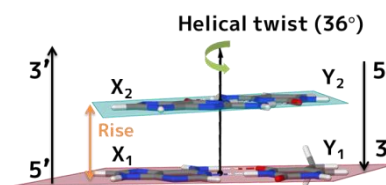


Fig.2 2-step B-DNA model  
(A/G sequence)

[1] P. Pande, et al., *Biochemistry*. **54**, 1859-1862 (2015).